

Mycobacterium marinum の研究

—生理学的性状、薬剤感受性並びに動物病原性について—

金沢大学医学部皮膚科学教室 (主任：福代良一教授)

光 戸 勇

(昭和55年1月7日受付)

本論文の要旨は第30回日本皮膚科学会中部支部学術集会 (昭和54年9月24日、大阪) で発表した。

非定型抗酸菌の一つである *Mycobacterium marinum* はヒトの swimming pool granuloma¹⁾ (又は fish tank granuloma²⁾) の原因菌として知られている。わが国でも、本菌によるヒトの皮膚感染例の報告は中嶋³⁾の発表 (1970) に始まり、今日までに約 50 例に達している。これらわが国で分離された *Mycobacterium marinum* (以下 *M. marinum* と略) についての系統的な菌学的研究は未だ行なわれていない。

著者はわが国で分離された *M. marinum* を 23 株集め、それらの生理学的性状、薬剤感受性並びに動物病原性について検索した。以下にその成績を述べる。

材料および方法

材料にした *M. marinum* 23 株の出所については、金沢大学皮膚科で分離されたもの 5 株 (表 2 の No. 23, 24, 26, 28, 36), 他施設で分離され、後で分与を受けたもの 18 株 (表 1) である。なお、対照として *M. marinum* 1 株 (ATCC No. 927, 国立予防衛生研究所より分与), *M. kansasii* 1 株 (ATCC No. 12478, 島根医大微生物免疫学教室・斎藤肇氏より分与) を用意した。これら 23 株が分離された症例の報告者・年次・年令・性・病型・その他は表 2 の通りである^{3)-5), 11)-22), 27)}。患者の年令は 3 才から 78 才まで、平均 38 才。性別では男 15 例、女 8 例。皮膚病変の病型は限局型 15 例、リンパ管型 6 例、汎発型 2 例である。骨病変が 2 例にあった。

(1) 生理学的性状の検査：これは主として結核菌検査指針²⁰⁾と抗酸菌分類委員会試案²¹⁾に基づいて行なっ

た。菌浮遊液の作製には、原則として 1% 小川培地 (日水製薬) で 27~32℃・2~3 週間培養した集落を使用、白金耳で菌塊を試験管にとり、ガラス棒で摩擦しながら蒸留水または生理食塩水を 1 滴ずつ滴下して調製した。

a) 培養温度：1 mg (湿菌量、以下同様) / ml と 10⁻² mg / ml の 2 段階の濃度で菌浮遊液を作り、それぞれの 0.1 ml を 1% 小川培地各 2 本に移植。培養温度は 22℃より 42℃まで、5℃毎に 5 段階に区切って菌の発育の有無・発育した集落の数と大きさ等をも、4 週間まで観察した。

b) 発育速度：10⁻⁴ mg / ml と 10⁻⁵ mg / ml の濃度の菌浮遊液を作り、それぞれの 0.1 ml を 1% 小川培地各 2 本に移植。32℃で培養、1 週間と 2 週後に観察、可視集落の有無と数を調べた。

c) 集落の性状：1) 表面：発育速度の観察を行なった、その同じ培地の集落について、個々の集落が融合せず、かつ十分に発育している状態において (2~3 週間) 集落表面の性状を観察した。2) 光発色試験：10⁻⁴ mg / ml と 10⁻⁵ mg / ml の濃度の菌浮遊液を作り、それぞれ 0.1 ml を 1% 小川培地各 1 本に移植、試験管をアルミホイルで巻いて遮光、32℃で培養、2 週間後アルミホイルを上へずらして培地の下半分の集落に 60 W の電球で約 30 cm の距離から 1 時間照射、あと再び遮光して 32℃で 24 時間培養、その時点で光照射部位と非照射部位の各集落の色を比較した。

d) 生化学的性状：ナイアシン・耐熱カタラーゼ・硝酸還元・耐熱フォスファターゼ・アリルスルファターゼ・ツィーン 80 水解・ウレアーゼ・ジアミン酸化・

Studies on *Mycobacterium marinum* with Special Regard to its Physiological Activities, Sensitivity to Drugs and Pathogenic Activities to Animals. Isamu Mitsuto, Department of Dermatology (Director: Prof. R. Fukushima), School of Medicine, Kanazawa University.

各試験を抗酸菌分類委員会試案²¹⁾に従って行なった。

2) 薬剤感受性の検査: この試験には、市販の抗結核剤耐性検査培地(日水製薬)を用い、 10^{-2} mg/mlの濃度の菌浮遊液を作り、これの0.1 mlを各培地に移植、27～32℃で培養、2週間後に集落の有無と数を調べた。

塩酸ミノサイクリンの*M. marinum*に対する抗菌力(MIC)の検査^{20),29)}: Dubos液体培地(栄研)を使用、これを滅菌後、ミリポアフィルターで濾過・滅菌した塩酸ミノサイクリンとアルブミンを加え、塩酸ミノサイクリンの濃度がそれぞれ100 μ g/mlより倍数希釈で50・25・12.5・6.2・3.1・1.6・0.8・0.4 μ g/mlの9段階になるようにし、各濃度の培地をそれぞれ中試験管2本に5 mlずつ分注、24時間37℃の孵卵器に入れて無菌であることを確かめた後、 10^{-2} mg/ml濃度の菌浮遊液各0.1 mlを各培地に移植、27～32℃で1週間培養後、菌発育の有無を調べた。

3) 動物接種: 被検23株中7株(No. 6, 12, 14, 15, 23, 30, 36)からそれぞれ作った菌浮遊液(5 mg/ml濃度のもの)各0.2 mlを体重約30gの雄マウス3匹(No. 30のみ2匹)ずつの腹腔内へ接種した。30日余り観察したあと屠殺、逆培養と組織標本作製を行なった。

次に被検23株中7株(No. 2, 6, 21, 23, 28, 30, 36)を用い、合計18匹の体重400～500gのモルモットに腹腔内接種(5 mg/mlの菌浮遊液各0.4 mlを注入)を行ない、4～10週後屠殺して調べた。

成 績

I. 培養並びに生化学的性状(表3)

(1) 培養温度1) 32℃の場合: 被検23株の全てが他の温度の場合に較べて最もよく発育した。

2) 27℃の場合: 32℃の場合とほぼ同程度の旺盛な発育を示した。

3) 22℃の場合: 32℃の場合・27℃の場合に較べ

表1. *M. marinum* 23株の出所

菌 株 番 号	施 設 名 (担 当 者)
1	香川県立中央病院 (木 村 恭 一)
2	国立姫路病院 (本 間 真)
4	関西医科大学 (東 禹 彦)
5	広島赤十字病院 (弘 中 哲 也)
6	関西医科大学 (東 禹 彦)
7	関西医科大学 (東 禹 彦)
8	東京医科大学 (園 田 節 也)
9	広島大学 (山 本 昇 壮)
10	広島大学 (山 本 昇 壮)
11	岡山赤十字病院 (藤 田 慎 一)
12	田崎皮膚科医院 (田 崎 高 伸) (九州大学微生物学教室・村 岡 静 子)
13	横浜市立大学 (中 嶋 弘)
14	横浜市立大学 (中 嶋 弘)
15	横浜市立大学 (中 嶋 弘)
21	京都大学 (荻 野 篤 彦)
22	国立名古屋病院 (安 江 隆) (国立名古屋病院臨床検査科細菌検査室・船橋富次雄)
25	国立金沢病院 (北 村 清 隆)
30	大阪鉄道病院 (高 宮 正)

注: 施設名の多くでは「皮膚科」を省略、敬称略, No. 12, 22の2株はそれぞれカッコ内より分与。

て発育は劣った。

4) 37℃の場合: 移植菌量の多少によって成績が異なった。すなわち、1 mg/ml濃度の菌浮遊液 0.1 ml移植の場合には発育の認められた菌株が 14 株 (表 3 の No. 1, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 22, 26, 28, 30) あり、発育の認められなかった菌株が 9 株 (表 3 の No. 2, 6, 7, 10, 21, 23, 24, 25, 36) であった。10⁻² mg/ml濃度の菌浮遊液各 0.1 ml移植の場合には、逆に発育の認められた菌株が 9 株 (表 3 の No. 4, 9, 12, 13, 14, 15, 22, 28, 30), 発育の認められなかった菌株が 14 株 (表 3 の No. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 21, 23, 24, 25, 26, 36) であった。なお、37℃の場合は発育しても集落の数が少なく、多くは数個の集落のみで、

よく発育したと思われる菌株でも数えられる程度の集落数であった。汎発型の症例から分離された 2 株 (表 3 の No. 4, 9) は共に 37℃において二つの濃度の場合ともに発育を示した。

5) 42℃の場合: 被検菌株のいずれも発育しなかった。

6) 対 照 菌 株: *Mycobacterium kansasii* (ATCC12478) は 37℃でも旺盛な発育を示し、集落数も無数、また 42℃でもすこしは発育した。もう一つの対照の *M. marinum* (ATCC927) の場合は 37℃において二つの濃度の場合ともに発育したが 42℃では発育しなかった。

(2) 発育速度被検菌株のどの株においても 1 週後では

表 2. *M. marinum* 23株が分離された症例の一覧

菌株No.	報告者 (報告年)	性	年齢 (才)	病 型	部位 (初発)	備 考
1	木村・吉原 ⁷⁾ (1976)	男	34	限 局 型	右 II 指 背	骨病変(+), 濃汁のスメアに抗酸菌(+)
2	本間 ⁸⁾ (1972)	女	42	リンパ管型	右 I 指 末 節	
4	東ら ⁵⁾ (1974)	男	27	汎 発 型	左 I 趾	
5	斎藤ら ⁹⁾ (1972)	女	71	限 局 型	右 頰	関西医科大学整形外科の症例, 骨病変(+)
6		男	62	限 局 型	左 手	
7	速水・笹川 ¹⁰⁾ (1977)	男	43	リンパ管型	右手背・右肘	
8	園田 ¹¹⁾ (1973)	男	40	限 局 型	左 手 背	組織標本に抗酸菌(+)
9	山本昇ら ⁴⁾ (1969)	男	78	汎発型(濃毒)	両膝蓋・右手首	
10	藤原・斎藤 ¹²⁾ (1973)	女	3	リンパ管型	左 I 指 背	
11	藤田 ¹³⁾ (1976)	女	30	限 局 型	右 II 指 背	組織標本に抗酸菌(+)
12	田崎ら ¹⁴⁾ (1972)	女	57	リンパ管型	右 II 指	
13	中嶋ら ¹⁵⁾ (1969)	男	19	限 局 型	右 V 指 背	
14	中嶋ら ¹⁵⁾ (1970)	男	21	限 局 型	右 III 指 背	組織標本に抗酸菌(+)
15	中嶋ら ¹⁵⁾ (1969)	男	28	限 局 型	右 VI 指 背	
21		男	22	限 局 型	右 手 背	
22	安江・船橋 ¹⁶⁾ (1972)	男	36	限 局 型	左 手 背	浜松医大皮膚科の症例
23	井上ら ¹⁷⁾ (1977)	女	45	限 局 型	右 II 指 背	
24	福代ら ⁶⁾ (1970)	男	16	リンパ管型	右 III 指 背	
25	金原ら ⁸⁾ (1978)	男	26	限 局 型	右 肘	
26	金原ら ⁶⁾ (1975)	女	44	リンパ管型	左 II 指 背	
28	金原ら ⁶⁾ (1973)	男	53	限 局 型	左 手 背	
30	下峠ら ¹⁸⁾ (1977)	女	49	限 局 型	右 II 指 背	
36	光戸・井上 (1979)	男	29	限 局 型	左 III 指 背	

可視集落は明瞭でなく、2週後には集落の形成を明らかに認めることが出来た。

(3) 集落の性状 1) 表面: 被検 23 菌株のうち No. 5 の菌株は表面が粗であったが、他の 22 菌株はいずれも表面が平滑であった。なお対照の *Mycobacterium kansasii* (以下 *M. kansasii* と略) 株は表面が粗であ

った。

2) 光発色性: 菌株 No. 5 を除き、他の被検 22 株はすべて 60 ワット 1 時間照射後 24 時間で集落の色が白色から黄色に変化した。菌株 No. 5 のみはこの方法によって集落の色が黄変せず、長時間の露光によって初めて黄変した。

表 3. 生理学的性状

菌株 番 号	培 養 温 度 (℃)					発 育 速 度		集 落			ナ イ ア シ ン	耐 熱 カ タ ラー ゼ	硝 酸 還 元	耐 熱 フ ォ ス フ ァ ター ゼ	ア リ ル ス ル フ ァ ター ゼ	ツ ィ ー ン 80 水 解	ウ レ ア ー ゼ	ジ ア ミ ン 酸 化
								表	色									
	暗	光 照 射 後	面	所														
	22	27	32	37	42	1週	2週											
1	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
2	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
4	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
5	+	+	+	±	—	—	+	R S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
6	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
7	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
8	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
9	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
10	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
11	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
12	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
13	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
14	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
15	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
21	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
22	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
23	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
24	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
25	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
26	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
28	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	+	—	+	+	+	+	+
30	+	+	+	±	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
36	+	+	+	—	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
ATCC 927		+	+	+	—	—	+	S	白	黄	—	±	—	+	+	+	+	+
ATCC 12478	±	+	+	+	±	—	+	R S	白	黄	—	+	+	+	+	+	+	—

6) その他の7種の抗結核剤: 感受性ありの数を低濃度と高濃度の順に列記すると次のようである。バイオマイシン (VM) 25 μ g/mlで6株, 100 μ g/mlで23株。サイアジン (SA) 1 μ g/mlで0, 10 μ g/mlで7, 100 μ g/mlで22。エチオナマイド (TH) 25 μ g/mlで9, 50 μ g/mlで17。ピラジナマイド (PZA) 各濃度とも感受性株なし。サイクロセリン (CS) 12-21, エタンブトール (EB) 12-22, カプレオマイシン (CPM) 0-15。以上, ストレプトマイシン (SM)・サイクロセ

2) パラアミノサリチル酸 (PAS): $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では耐性 15 株, 不完全耐性 8 株, 次に $10\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃

[illegible]

リン (CS)・エタンブトール (EB) に対しては感受性
 ありの株が多く、逆にパラアミノサリチル酸 (PAS)
 とイソニコチン酸ヒドラジド (INH) に対しては耐性株
 が多かった。またリファンピシン (RFP) については、
 低濃度では耐性又は不完全耐性の株が多く、高濃度で
 は感受性株の方が多かった。

(2) 塩酸ミノサイクリンの被検菌株に対する抗菌力
 (表5) ミノサイクリンの被検菌株に対する抗菌力を
 最小発育阻止濃度 (MIC) の形で測定した成績では
 MIC の範囲は $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ から $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ の間に
 あり、それは4株 (表5のNo. 7, 11, 12, 14) において
 $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8株 (同No. 6, 9, 13, 15, 22, 25, 26,
 30) において $3.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5株 (同No. 4, 8, 10, 23,

24) において $6.3\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6株 (同No. 1, 2, 5, 21,
 28, 36) において $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Ⅲ. 動物接種実験

(1) マウスにおける成績 (表6)

5株 (No. 12, 14, 15, 23, 26) ではマウスを30日余
 り観察したあと屠殺、1株 (No. 30) では70日後に屠殺、
 1株 (No. 6) では3匹とも11日後・21日後・30日後
 にそれぞれ死亡した。

マウスを30日余り観察できた6株の場合の成績を
 みると、病変は菌接種後1~2週でまず陰嚢の腫脹と
 して認められ、20日前後には陰嚢と尾に結節を生じ、
 やがて自潰して潰瘍となり、あと癒痕治癒の状態とな
 った。写真1, 2はNo. 15の菌株を接種したマウスNo. 2

表5 塩酸ミノサイクリンの抗菌力 (MIC)

菌株No.	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0.8	0.4	対照
1		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
2		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
4		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
5		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
6		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
7		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
8		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
9		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
10		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
11		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
12		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
13		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
14		-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
15		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
21		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
22		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
23		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
24		-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
25		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
26		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
28		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
30		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
36		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

表6 動物接種の成績 (マウス)

菌 株 No.	マウス No.	屠殺までの期間	病 変 部 位 (肉眼的)	組 織 内 菌 要 素	逆 培 養
6	1	30日 (死亡)	肺	(+)	汚 染
			尾	(+)	汚 染
			外 陰	(+)	汚 染
	2	11日 (死亡)	肺	(+)	汚 染
			尾	(+)	汚 染
			外 陰	(+)	汚 染
	3	21日 (死亡)	肺	(+)	汚 染
			尾	(+)	汚 染
			外 陰	(+)	汚 染
12	1	30日	外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(-)
			外 陰	(+)	(+)
	2	30日	尾	(+)	(+)
			外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
14	1	33日	尾	(+)	(+)
			外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
	2	33日	尾	(+)	(+)
			外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
15	1	33日	尾	(+)	(+)
			外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
	2	33日	尾	(+)	(+)
			外 陰	(+)	(+)
			尾	(+)	(-)
23	1	39日	尾	(+)	(-)
			尾	(+)	(-)
			尾	(+)	(+)
	2	39日	尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
30	1	70日	尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
	2	70日	尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
			尾	(+)	(+)
36	1	32日	尾	(-)	(-)
			尾	(-)	(+)
			尾	(-)	(+)
	2	32日	尾	(-)	(+)
			尾	(-)	(+)
			尾	(-)	(+)

(接種後 33 日で屠殺)の尾に生じた病変の組織像で、尾の深部に好中球と壊死物からなる大きな膿瘍が形成され、周囲には組織球と線維組織の囲みがみられた。膿瘍内には壊死物と好中球に混って、かなり多数の数珠状に抗酸性に染まった短かい紐状の菌要素が認められた(写真 3)。この病変組織からの逆培養は陽性であった。写真 4, 5 は No. 12 の菌株を接種したマウス No. 3 (接種後 30 日で屠殺)の陰嚢内に生じた病変の組織像である。陰嚢皮膚の深部及び睪丸・副睪丸の辺りに各 1 個の大きな膿瘍の形成がみられた。膿瘍の周囲には、かなり強い線維化が起こっていた。膿瘍内には、抗酸性に染まった細長い菌要素が好中球や組織球に混って多数認められた。(写真 6)。これらの病変からの逆培養は陽性であった。

No. 6 の菌株を接種したマウスでは 3 匹とも屠殺をまたずに 11 日後・21 日後・30 日後にそれぞれ死亡した。3 匹とも剖検時、肺に白っぽい点状病変が認められた。肺病変の組織像では、肺実質内に好中球を主体とした小浸潤巣が多数播種状にみられた(写真 7)。抗酸菌染色では、これら小浸潤巣内に好中球に混って、抗酸性に染まったやや長めの桿菌様物が無数に認められた(写真 8)。肺病変からの逆培養は、3 匹とも汚染のため失敗に終わった。

(2) モルモットにおける成績

どのモルモットでも、観察期間中も屠殺後剖検時も肉眼的に病変は認められなかった。No. 30 の菌株を接種したモルモットの 2 匹では、肺・肝・腎・睪丸の組織学的検索も行なったが、どこにも病変はみられなかった。これらの臓器からの逆培養はすべて陰性であった。

考 察

ヒトの皮膚の *M. marinum* 感染症は欧米では、swimming pool granuloma¹⁾として知られ、多数の報告^{22, 23)}がみられる。なお、最近 fish tank granuloma²⁾の名称も使われている。わが国では中嶋ら¹⁰⁾の集計に、その後の報告^{10, 17)}を加えて約 50 例の発表例がみられる。なお、わが国ではプールを介しての感染の記録はなく、多くは魚類、特に熱帯魚やその水槽を介しての感染例である。本症の病型はほとんどが限局型カリンバ管型であるが、稀に汎発型^{24, 45)}もみられる。

病型と発育温度

被検 23 株のうち 2 株(表 2 の No. 4, 9)は汎発型の皮膚病変から分離された菌株である。わが国での分離株のうち、分離時 37℃で発育を認めたとの記述があるのは上述の汎発型から分離の 2 株のみである。

汎発型からの分離株の一つ(表 2, No. 4)について東ら⁹⁾は、各温度における発育状態が 37℃ > 27℃ > 室温の順に低下したと述べている。しかし、この菌株について著者の実験では、 10^{-2} mg/ml 濃度の菌浮遊液 0.1 ml を 1% 小川培地に移植した場合、2 週後において 22℃では点状の小集落が多数、27℃では粟粒大までの小集落が多数、32℃では集落がほぼ培地全面を覆った状態になり、37℃では半米粒大～小豆大の集落が数個という状況であった。以上の 4 者を比較した場合、どの温度での発育が最も旺盛であるか、判定がかなり難しいが、移植した菌量は大体同じはずであるから、個々の集落が大きくても、集落数が少ないことを重視し、37℃での発育を(±)と判定した。そうすると、東ら⁹⁾の記述と逆ということになる。

汎発型からのもう一つの分離株(表 2, No. 9)について山本ら⁴⁾は、分離時は 37℃で発育したが、継代培養に際しては 37℃で発育不能であったと述べている。しかし、この菌株についての著者の実験では、1 mg/ml 及び 10^{-2} mg/ml の 2 種の濃度の菌量移植のいずれでも 37℃で菌発育が認められた。この場合も、山本ら⁴⁾の成績と著者の実験成績とに多少のくい違いがあったわけである。

集落の表面性状

被検 23 株中 1 株(表 2, No. 5)を除き他は表面平滑であった。ただし、同じく平滑といっても、平滑の程度には多少の差があり、同一菌株でも培養条件によって異なりうるし、また発育時期によっても表面性状は変りうる。すなわち、発育初期にはドーム状に隆起して表面平滑な集落が、発育が進むにつれて辺縁の方は表面が微細顆粒状ないし皺状になり、一見、表面が、粗のように見えた。また培養温度によっても異なり、37℃で発育する菌株の表面は、低い温度で発育してくる集落よりも表面はより粗であった。37℃の場合は培地の表面が乾燥し易いことと関係があるかも知れない。

抗結核剤に対する感受性

著者の実験では、リファンピシン(RFP)に対しては高濃度(50 µg/ml)では感受性株が 23 株中 14 株、低濃度(10 µg/ml)では逆に耐性株が 11 株あった。後者の中に後述の 3 株(表 4 の No. 24, 26, 28)が含まれている。ところが、金原ら⁹⁾の報告した 4 株(表 4 の No. 24, 25, 26, 28)についての分離初期の耐性検査成績によると、低濃度(10 µg/ml)のリファンピシンに対する耐性株は 4 株中 1 株のみであったという。著者の成績では上述のように、それら 4 株中 3 株が耐性株になっており、耐性株が増加したことになる。このよ

うな耐性株の増加は継代を重ねたことによるかと思われる。No. 24, 25, 26, 28 の菌株はいずれも 1% 小川培地で半年に 1 回継代, No. 24 と 25 は約 15 回, No. 26 と 28 は約 10 回の継代を繰り返している。

塩酸ミノサイクリンの抗菌力

最近外国²⁵⁾²⁶⁾で *M. marinum* 感染症に対する塩酸ミノサイクリンの有効性が報告され、わが国でもそれが追試²⁷⁾²⁸⁾されている。

著者の実験では、23 株中 4 株に対するミノサイクリンの MIC が $1.6\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり良い値が出た。しかし、他の 6 株では MIC $12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ で、中嶋ら²⁹⁾の成績ほどよくはなかった。

動物病原性

M. marinum の動物接種に関しては、わが国でも若干の報告⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁷⁾がみられる。それらはマウスの足趾¹⁴⁾¹⁵⁾・尾静脈⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁷⁾・腹腔内⁶⁾へ、またモルモットの足趾¹⁴⁾・腹腔内⁶⁾への接種として行なわれている。成績はマウスでは尾に結節又は膿瘍が出来たとあり、著者の成績と同じである。マウスの陰嚢と睪丸の病変についても、著者の成績に似た記録⁹⁾¹¹⁾がみられる。

マウスにおける肺病変については、わが国でヒトから分離された菌株についてはまだ記録はみられない。中嶋ら¹⁵⁾は、患者が勤務していた水族館のインダイと水槽の海水より分離した *M. marinum* 株をマウスの尾静脈内へ接種、肺に結節形成させたという。Linell と Norden¹⁾もマウスで肺病変を作ること成功している。著者の場合、マウスに肺病変を作ったのは皮膚のほかに骨病変を伴った症例からの分離株(表 2, No. 6)であった。

モルモットへ接種で病変を生じさせた報告はまだない⁹⁾¹⁴⁾。著者の実験でも病変を起こすことは出来なかった。

結 論

わが国においてヒトの皮膚の *Mycobacterium marinum* 感染例から分離された *Mycobacterium marinum* の 23 株について生理学的性状、薬剤感受性及び動物病原性を検索し、以下の結果が得られた。

(1) 培養温度: 被検 23 株のいずれも 1% 小川培地において 22℃, 27℃, 32℃ の各温度で発育した。37℃ では発育は移植菌量によって異なり、0.1 mg の移植では 14 株が発育、0.001 mg の移植では 9 株が発育した。汎発型の皮膚病変を示した患者から分離された 2 株は両方の菌量のいずれでも 37℃ で発育した。

(2) 1% 小川培地に 32℃ で培養した集落の表面は 1 株を除き全て平滑であった。

(3) 68℃ カタラーゼ試験は 23 株の全てにおいて陽性、ただしその程度には菌株によって多少の差異がみられた。

(4) 塩酸ミノサイクリンの被検 23 株に対する最小発育阻止濃度は $1.6 \sim 12.5\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

(5) 湿菌量で 1 mg をマウスに腹腔内接種、尾と陰嚢内に膿瘍性病変を生じた。ある 1 株では肺病変をも生じた。

以上、*Mycobacterium marinum* の 23 株の検索では、培養温度・若干の生理学的性状・薬剤感受性に多少の差異が認められた。なお、ミノサイクリンの本菌に対する抗菌力にはみるべきもののあることが分った。

稿を終るにあたり御指導・御校閲を賜った福代良一教授、有益な御助言をいただいた金沢医科大学金原武司助教授、種々の御助言をいただいた本学附属病院中央検査部尾角信夫技官に心から深謝申し上げます。また菌株の収集にあたり御協力いただいた各施設の方々(表 1)に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Linell, F. & Norden, A. : *Mycobacterium balnei*. Acta Tuberc. Scand., suppl. 34, 1 - 84 (1954).
- 2) Swift, S. & Cohen, H. : Granulomas of the skin due to *Mycobacterium balnei* after abrasions from a fish tank. New Engl. J. Med., 267, 1244 - 1246 (1962).
- 3) 中嶋弘, 富岡健作, 佐藤直行: 非定型抗酸菌 (*M. marinum* または *balnei*) 症の 2 例: 第 1 報. 日皮会誌, 80, 138 (1970).
- 4) 山本昇壮, 藤原義己, 斎藤肇, 田坂博信, 小田咲子: *Mycobacterium marinum* 感染による多発性皮膚疾患の 1 例. 日皮会誌, 80, 544 - 553 (1970).
- 5) 東禹彦, 寺西晴満, 朝田康夫, 松矢浩司, 森益太, 吉良貞雄: 骨病変を伴った *Mycobacterium marinum* 感染症. 臨皮, 30, 449 - 454 (1976).
- 6) 金原武司, 鍛冶友昭, 大槻典男, 佐野勉, 光戸勇, 川島愛雄, 福代良一, 山岸高由, 尾角信夫, 北村清隆, 藤田幸雄: 皮膚の *Mycobacterium marinum* 感染症 - いわゆる fish tank granuloma の 4 例 -. 皮膚臨床, 20, 87 - 95 (1978).
- 7) 木村恭一, 吉原丘二子: 非定型抗酸菌症. 臨皮, 30, 758 - 759 (1976).
- 8) 本間真: 皮膚の非定型抗酸菌症 (Sporotrichoid mycobacteriosis) の 1 例. 臨皮, 27, 411 - 417 (1973).

- 9) 斎藤肇, 弘中哲也, 西川敬子, 福原敏行: *Mycobacterium marinum* による頬部皮膚疾患の1例. 結核, 47, 309 - 313 (1972).
- 10) 速水誠, 笹川征雄: 非定型抗酸菌症 (Sporotrichoid type). 皮膚, 19, 111 (1977).
- 11) 園田節也: 皮膚非定型抗酸菌症の1例. 日皮会誌, 85, 533 (1975).
- 12) 藤原義己, 斎藤肇: *Mycobacterium marinum* 感染によるスポロトリコシス様の皮疹をていした1例. 西日皮膚, 37, 150 (1975).
- 13) 藤田慎一: *Mycobacterium marinum* による皮膚感染症. 日皮会誌, 87, 239 (1977).
- 14) 田崎高伸, 中溝慶生, 村岡静子, 武谷健二: *Mycobacterium marinum* による皮膚感染症の1例. 西日皮膚, 35, 5 - 8 (1973).
- 15) 中嶋弘, 菅野英男, 植松茂生, 水野信行, 佐藤直行: *Mycobacterium marinum* による皮膚感染症. 日皮会誌, 82, 343 - 359 (1972).
- 16) 安江厚子, 船橋富次雄: 非定型抗酸菌 *Mycobacterium marinum* と *Sporotrichum schenckii* を分離し得た肉芽腫の1例. 日皮会誌, 83, 101 - 108 (1973).
- 17) 井上久美子, 金原武司, 上出一郎, 尾角信夫, 山岸高由: swimming pool granuloma. 日皮会誌, 88, 657 - 658 (1978).
- 18) 下峠雅史, 高宮正, 松永清輝, 藪田昭行: fish tank granuloma. 日皮会誌, 88, 597 (1977).
- 19) 中嶋弘, 高梨雄蔵, 神永陽一郎: 皮膚における非定型抗酸菌症. 日本臨床, 36, 1240 - 1241 (1978).
- 20) 室橋豊穂: 結核菌検査指針, 日本公衆衛生協会, 東京, 1972.
- 21) 日本結核病学会抗酸菌分類委員会: 臨床材料に見出される抗酸菌とその鑑別, 同定法-抗酸菌分類委員会試案-. 結核, 51, 247 - 256 (1976).
- 22) Schaefer, W. B. & Davis, C. L. : A bacteriologic and histopathologic study of skin granuloma due to *Mycobacterium balnei*. Ame. Rev. Dis., 84, 837-844 (1961).
- 23) Philpott, J. A., Woodburne, A. R., Philpott, O. S., Schaefer, W. B. & Molloyhan, C. S. : Swimming pool granuloma. Arch. Dermatol., 88, 159-162 (1963).
- 24) Gould, W. M., McMeekin, D. R. & Bright, R. D. : *Mycobacterium marinum* (balnei) infection. Arch. Dermatol., 97, 159-162 (1968).
- 25) Loria, P. R. : Minocycline hydrochloride treatment for atypical acid - fast infection. Arch. Dermatol., 112, 517-519 (1976).
- 26) Lockshin, N. A. : Treatment of Mycobacterium infections with minocycline. Arch. Dermatol., 113, 987 (1977).
- 27) 遠藤幹夫, 八木茂, 森弘子, 森嶋隆文: *Mycobacterium marinum* 皮膚感染症の3例. 臨皮, 32, 883 - 887 (1978).
- 28) 三浦淳子, 高安進, 山本正勝: *Mycobacterium marinum* による皮膚感染症. 皮膚, 20, 366 - 371 (1978).
- 29) 中嶋弘, 黒沢伝枝, 片倉仁志, 高梨雄蔵: いわゆる非定型抗酸菌による皮膚感染症. 日皮会誌, 89, 232 (1979).

写真説明

写真1. No. 15の菌株を接種したマウスNo. 2 (表6)の尾の病変. 横断面. 深部に大きな膿瘍がみられる. HE染色, $\times 15$.

写真2. 前図の一部の拡大. 膿瘍は好中球・核破片・壊死物から成る. 周囲には線維化があり, そこに組織球と小円形細胞がみられる. HE染色, $\times 50$.

写真3. 前図と同じ標本の別の切片. 膿瘍内の所見で, 壊死物と好中球に混ってかなり多数の抗酸性に数珠状に染った, 短かい紐状の菌が認められる. Ziel - Neelsen染色, $\times 800$.

写真4. No. 12の菌株を接種したマウスNo. 3 (30日で屠殺)の陰嚢内に生じた病変. 陰嚢皮膚の深部, 睪丸と副睪丸の間の2ヶ所に大きな膿瘍の形成がみられる. HE染色, $\times 10$.

写真5. 前図の一部の拡大. 睪丸と副睪丸の間の辺りに出きた膿瘍で, 周囲にかなり強い線維化がみられ, 組織球と小円形細胞の浸潤も認められる. HE染色, $\times 50$.

写真6. 前図と同じ標本の別の切片. 膿瘍内の所見. 好中球と組織球に混って抗酸性に染まった細長い菌要素が多数認められる. Ziel - Neelsen染色, $\times 800$.

写真7. No. 6の菌株を接種したマウスNo. 2 (21日で死亡)の肺の病変. 胸膜直下又はそれに近い肺実質内に小浸潤巣が多数みられる. HE染色, $\times 50$.

写真8. 前図と同じ標本の別の切片. 好中球に混って無数の, 抗酸性に染まった, やや長めの桿菌様物が認められる. Ziel - Neelsen染色, $\times 800$.

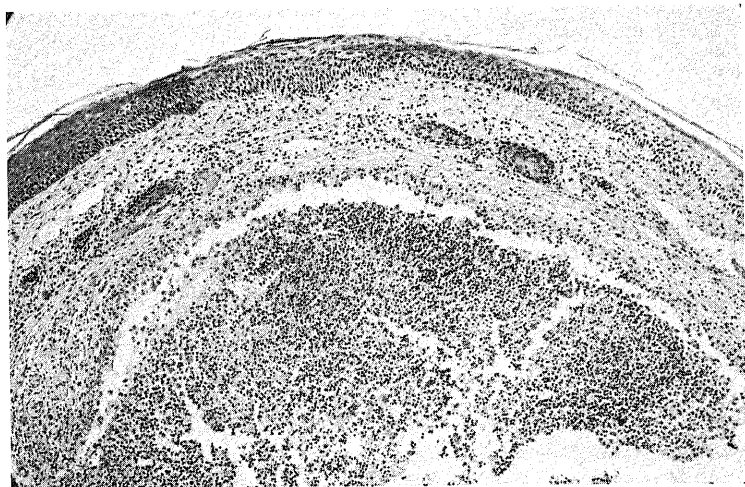
Studies on Mycobacterium Marinum with special regard to its Physiological Activities, Sensitivity to Drugs and Pathogenic Activities to Animals—Isamu Mitsuto, Department of Dermatology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. J. Jusen. Med. Soc., 89, 119—132 (1980).

Abstract Twenty-three strains of *Mycobacterium marinum* were examined in their physiological activities, sensitivity to drugs and pathogenicity for laboratory animals. The results were as follows:

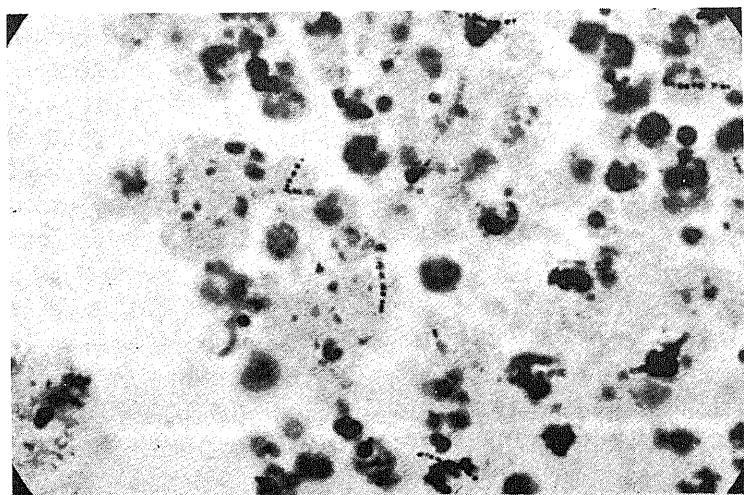
- (1) On 1% Ogawa's egg medium all the strains tested were revealed to grow well in incubation at 22°, 27° and 32°C respectively. When in incubation at 37°C, growth varied with doses of inoculum. Fourteen of the 23 strains grew when with 0.1 mg of the inoculum, while only nine when with 0.001 mg of the inoculum. The 2 strains isolated from the cases with disseminated cutaneous lesions grew with both doses of the inoculum in incubation at 37°C. None of the strains grew in incubation at 42°C.
- (2) The surface of the colonies of 22 of the 23 strains was smooth on 1% Ogawa's egg medium in incubation at 32°C, while one showed a rough surface.
- (3) Niacin production and nitrate reduction tests were negative in all the 23 strains, while Tween 80 hydrolysis, acid phosphatase at 70°C and arylsulfatase tests were positive. Catalase tests at 68 °C proved in all of the 23 strains to be positive.
- (4) The minimum inhibitory concentration of minocycline hydrochloride against the 23 strains were ranged from 1.6 to 12.5 µg/ml.
- (5) Intraperitoneal injection of 1 mg of inoculum produced abscess formations in the tissue of the tail and scrotum in mice. One of the strains produced pulmonary lesions. Guinea pigs were inoculated intraperitoneally with 2 mg of inoculum with no successful results.



写 真 1



写 真 2



写 真 3

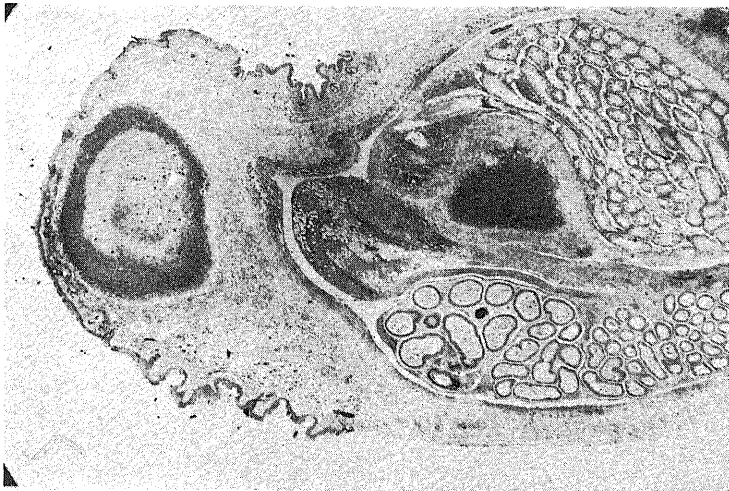


写真 4

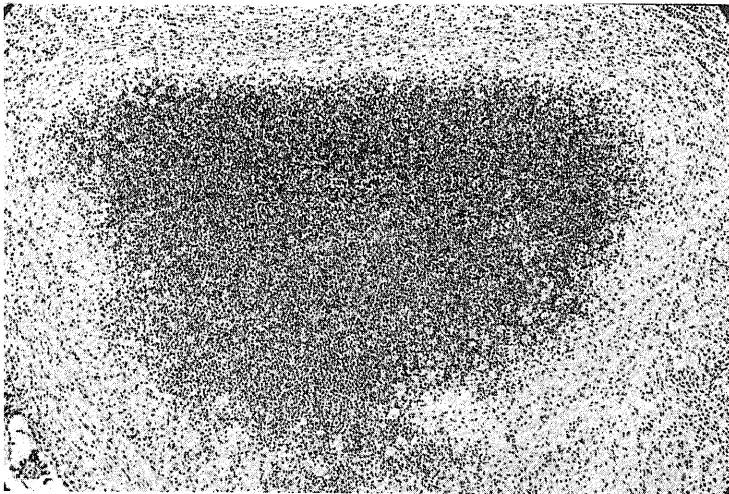


写真 5

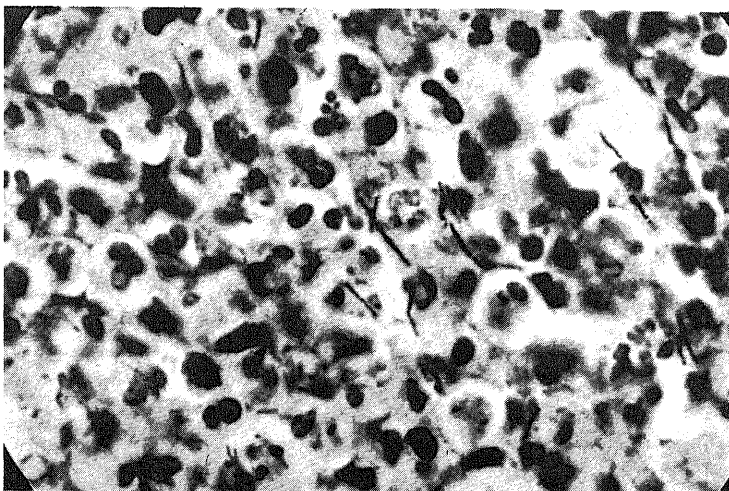
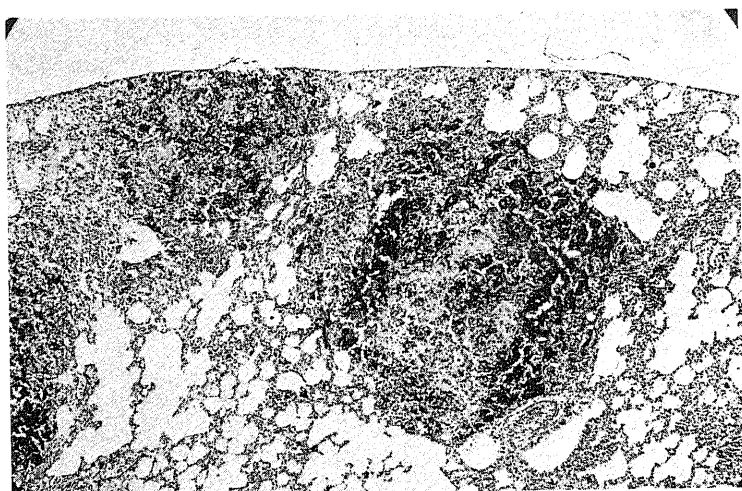
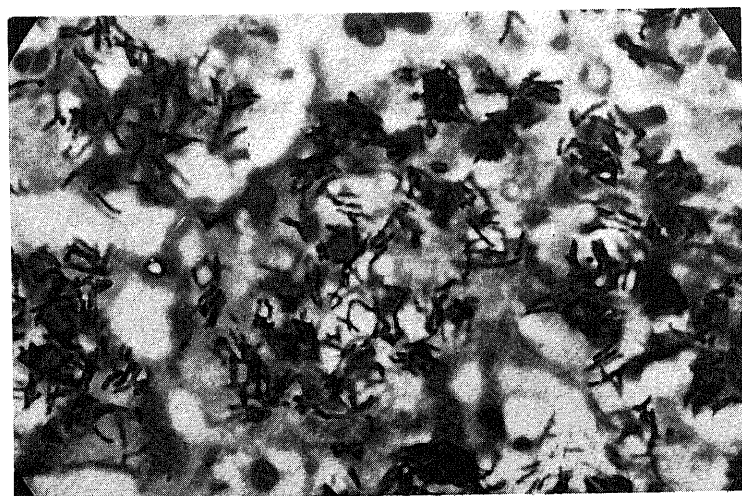


写真 6



写 真 7



写 真 8